

Attorney Docket No.: ST01024 US CNT

Application No.: 10/786,483

Examiner: Chong, Yong Soo

Remarks

In the Office Action, the Examiner noted that claims 1 to 24 are subject to restriction. In particular, the Examiner has given a two-way restriction pursuant to 35 USC 121 as follows:

<i>Inventions</i>	<i>Classification</i>
Group I. Claims 1-10 and 15-24, drawn to a composition comprising one or more CB1 antagonist azetidine derivative of formula I.	class/subclass 514/210.01
Group II. Claims 11-14, drawn to method of treating Parkinson's disease.	class/subclass 514/210.01

As indicated above, through this response, Applicants provisionally elect invention Group I *with traverse*, namely, claims 1-10 and 15-24, drawn to a composition comprising one or more CB1 antagonist azetidine derivative of formula I. Additionally, as requested by the Examiner, Applicants have also provisionally elected with traverse a single compound falling within the scope of invention Group I to be 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-[(3,5-difluorophenyl)(methylsulfonyl)methylene]-azetidine, which is used as one of the components of the combination in Example 1, see pages 26 to 30 of the specification. Please note that all of claims 1-10 and 15-24 read on the elected species. Examiner's imposition of two-way restriction is respectfully traversed below.

Applicants respectfully submit that this two-way restriction as imposed by the Examiner is improper based on the following grounds:

1. There is no undue burden on the Examiner to search for all of the claims as they are in the same class and subclass.
2. Product, process of making them and their uses should be rejoined pursuant to MPEP 821.04.
3. There was no lack of unity of invention imposed on the corresponding PCT Application No. PCT/FR02/02945 (WO 03/018060).

Now, we address each one of these three issues in greater detail. First, Applicants respectfully submit that the search of all of the claims 1 to 24 should not impose any undue burden on the Examiner. As it is evident from the above Table, both invention groups are in the same class and sub-class of 514 and 210.01. Therefore, it is respectfully submitted

ST01024-US-CNT

-2 of 4-

Attorney Docket No.: ST01024 US CNT
Application No.: 10/786,483
Examiner: Chong, Yong Soo

that both of these invention groups can be searched together. Even more importantly, when the Examiner is searching in one class, that itself may facilitate the search of the other invention group. Thus, it does not impose any undue burden on the Examiner to search both these invention groups together. Therefore, Applicants respectfully submit that both invention groups be rejoined and examined together.

Secondly, Applicants submit that product and the related process and use claims should be rejoined pursuant to MPEP 821.04. As noted in MPEP 821.04:

"However, if *applicant elects claims directed to the product*, and a product claim is subsequently found allowable, *withdrawn process claims* which depend from or otherwise include all the limitations of the allowable product claim *will be rejoined*. Where the application as originally filed discloses the product and the *process for making and/or using the product*, and only claims directed to the product are presented for examination, when a product claim is found allowable, applicant may present claims directed to the *process of making and/or using the patentable product by way of amendment pursuant to 37 CFR 1.121*.

(emphasis added)

As noted above, claims 11-14 are drawn to method of treating Parkinson's disease using the compositions of invention group I. Thus, both invention groups I and II should be rejoined pursuant to MPEP 821.04.

Thirdly, Applicants respectfully submit that the instant application is a continuation of International Application No. PCT/FR02/02945 (WO 02/018060), for which there was no comments on lack of unity of invention by the WIPO. A copy of the International Preliminary Examination Report (IPER) is enclosed herewith for Examiner's review. The IPER has been issued based on the original claims 1-23 presented in the PCT application. The instant claims 1-24 in the present application are by far same as the original claims 1-23, and have been presented more suitably in the US format. Therefore, it is respectfully submitted that similar standards as used in the international examination be used in the instant application and this imposition of restriction requirement be withdrawn.

Finally, Applicants respectfully submit that this two-way restriction imposes an undue expense on the Applicants and discourages Applicants to maintain a plurality of patents, which is against the constitutional intent to promote the progress of science and

ST01024-US-CNT

-3 of 4-

Attorney Docket No.: ST01024 US CNT
Application No.: 10/786,483
Examiner: Chong, Yong Soo

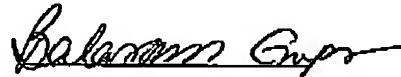
technology and thus against the public policy. For these reasons and for the reasons advanced above Applicants request the Examiner to reconsider and withdraw this restriction requirement.

In the event the Examiner wishes to contact the undersigned regarding any matter, please call (collect if necessary) the telephone number listed below.

Applicants believe there are no fees due for this response. However, if the Examiner deems that fees are due, please charge these fees to Deposit Account No. 18-1982 for Aventis Pharmaceuticals Inc. Bridgewater, NJ. Please credit any overpayment to Deposit Account No. 18-1982.

Respectfully submitted,

August 10, 2005



Balaram Gupta
Registration No. 40,009
Attorney for Applicants

Encl.: A copy of the International Preliminary Examination Report of PCT/FR02/02945
(WO 03/018060)

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
MAIL STOP: BWD-303A
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telephone: 908-231-3364
Telefax: 908-231-2626

TRAITE E COOPERATION EN MATI E DE BREVETS RECEIVED

PCT

CENTRAL FAX CENTER

AUG 10 2005

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

WO 03/018060

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR02/02945	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28.08.2002	Date de priorité (jour/mois/année) 29.08.2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K4506		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17.03.2003	Date d'achèvement du présent rapport 13.10.2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Langer, A N° de téléphone +49 89 2399-7809 

RECEIVED
CENTRAL FAX CENTER
AUG 10 2005

**RAPPORT D'EXAMEN
 PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR02/02945

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale,
- ☒ les revendications nos 1-3, 11-14, 22, 23 (en partie)
 parce que :
- ☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 1-3, 11-14, 22, 23 (en partie) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-3, 11-14, 22, 23 (en partie), 4-10, 15-21
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-3, 11-14, 22, 23 (en partie), 4-10, 15-21
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-3, 11-14, 22, 23 (en partie), 4-10, 15-21
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR02/02945

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

Concernant le point III**Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

Suite à une objection de clarté soulevée dans le rapport de recherche international vis-à-vis les revendications 1-3, 11-14, 22 et 23, ces revendications ont été cherchées que partiellement. Suivant la Règle 66.1(e) PCT les objets pour lesquels un rapport de recherche n'a pas été établi ne seront pas traités pendant l'examen préliminaire international.

Une opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle est donc formulée que pour les objets recherchés, c'est-à-dire les composés et produits mentionnés d'une façon explicite dans les revendications.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon l'article 35 (2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. La présente notification fait mention des documents suivants cités dans le rapport de recherche international. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure. A moins que d'autres indications soient données, les passages pertinents seront ceux identifiés dans le rapport de recherche:

D1: SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: 'A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia' ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860 (NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479, XP008002762

D2: MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: 'D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates' JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761

D3: DI MARZO V ET AL: 'Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease.' FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR02/02945

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

8., XP001075032

D4: BROTHIE, J. M. ET AL: 'The cannabinoid receptor antagonist SR141716A reduces L - DOPA -induced dyskinesia in the MPTP-treated primate model of Parkinson's disease.' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P. MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTLY WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY, XP008002758

2. La présente demande décrit une association de produit dopaminergique et des dérivés d'azétidine antagoniste CB1 de formule I (revendications 1-10), ainsi que ces associations pour utilisation à titre médicament (revendications 11, 12) et les compositions pharmaceutiques contenant ces associations (revendications 13-22) et leur utilisation pour la préparation d'un médicament pour le traitement de Parkinson (revendication 23).

3. Document D1 décrit la combinaison des cannabinoïdes et des agonistes de dopamine pour le traitement de Parkinson.
Document D2 décrit que la combinaison de l'agoniste dopaminergique avec le cannabinoïde agoniste levonantradol augmente l'effet de sédation
Document D3 décrit le rétablissement de mouvement dans un modèle animal de Parkinson par traitement combiné avec l'agoniste dopaminergique quinpirole et l'antagoniste CB1 SR141716A.
Document D4 décrit une réduction de la dyskinésie causée par L-DOPA par coadministration de SR141716A.

4. **Nouveauté (Art. 33 (2) PCT)**

Les associations des antagonistes CB1 de formule I et les agonistes dopaminergiques recherchés ne sont pas connues dans l'art antérieur cité. Les revendications 1-3, 11-14, 22, 23 (en partie), 4-10, 15-21 paraissent donc nouvelles en vue de l'article 33 (2) PCT.

5. **Activité inventive (Art. 33 (3) PCT)**

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR02/02945

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

L'utilisation des associations des antagonistes CB1 et des agonistes dopaminergiques pour le traitement de Parkinson est connue de l'art antérieur (documents D3 et D4).

Le document WO 0015609 cité dans la présente demande décrit l'activité antagoniste CB1 des composés de formule I. Par conséquent, l'inclusion de ces composés dans les produits décrits dans l'art antérieur constitue pour la personne du métier une mesure normale pour résoudre le problème posé, à savoir l'identifications des combinaisons alternatives des antagonistes CB1 et des agonistes dopaminergique pour le traitement de Parkinson. Il en suit que les revendications 1-3, 11-14, 22, 23 (en partie), 4-10, 15-21 manquent d'activité inventive selon l'article 33 (3) PCT.

En outre, le présente demande n'a démontré d'effet technique que pour un composé spécifique de formule I avec deux agonistes dopaminergiques spécifiques. Suivant les arguments discutés ci-dessus, cet exemple spécifique aurait été évident pour l'homme du métier. Le demandeur semble considérer que l'élargissement de cet exemple limité aux revendications aussi larges que par exemple la revendication 1 serait justifié et donc suffisamment exposé par la présente description. L'élargissement évident d'un exemple évident en soi souligne le manque d'activité inventive constaté ci-dessus.

6. Application industrielle (Art. 33 (4) PCT)

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 11, 12, 23 (en partie) sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.